

(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁶ : C07D 487/04 // (C07D 487/04, 209:00, 235:00)		A1	(11) Número de publicación internacional: WO 99/15527 (43) Fecha de publicación internacional: 1 de Abril de 1999 (01.04.99)
(21) Solicitud internacional: PCT/ES98/00250 (22) Fecha de la presentación internacional: 15 de Septiembre de 1998 (15.09.98) (30) Datos relativos a la prioridad: P 9701987 23 de Septiembre de 1997 (23.09.97) ES		(81) Estados designados: AU, CA, JP, US, Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publicada <i>Con informe de búsqueda internacional.</i>	
(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID [ES/ES]; Rectorado, Avenida de Séneca, 2, E-28040 Madrid (ES). (72) Inventores; e (75) Inventores/solicitantes (sólo US): LOPEZ RODRIGUEZ, Maria Luz [ES/ES]; Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica I, Ciudad Universitaria, E-28040 Madrid (ES). MORCILLO ORTEGA, Maria Jose [ES/ES]; Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica I, Ciudad Universitaria, E-28040 Madrid (ES). FERNANDEZ VELANDO, Esther [ES/ES]; Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica I, Ciudad Universitaria, E-28040 Madrid (ES).		(54) Title: PROCESS FOR OBTAINING 2-[4-[4-(m- ETHYLSULFONAMIDO-PHENYL) PIPERAZINE-1-YL] BUTYL]-1,3- DIOXOPERHYDROYRROLO [1,2-c]IMIDAZOL (54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL 2-[4-[4-(m- ETILSULFONAMIDOFENIL) PIPERAZIN-1-IL] BUTYL]-1,3- DIOXOPERHIDROPIRROLO [1,2-c]IMIDAZOL	
<p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to a new process for producing 2-[4-[4-(m-ethylsulfonamido-phenyl)piperazine-1-yl]butyl]-1,3-dioxoperhydro-1H-pyrazole (1, EF-7412), which is a synthesis compound having a therapeutical interest due to its antagonist character for the receptor 5-HT_{1A}. This new process obviates the difficulties of the priorly described process for the preparation of such product and enables to fabricate the desired product in a much simpler synthetic sequence and with higher yields.</p> <p>(57) Resumen</p> <p>La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de obtención del 2-[4-[4-(m-ethylsulfonamido-phenyl)piperazine-1-yl]butyl]-1,3-dioxoperhydro-1H-pyrazole (1, EF-7412), compuesto de síntesis con interés terapéutico por su carácter antagonista del receptor 5-HT_{1A}. Este nuevo procedimiento obvia las dificultades del método descrito previamente para su preparación ya que llega al producto deseado en una secuencia sintética de mayor simplicidad y con rendimientos superiores.</p>			

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL	Albania	ES	España	LS	Lesotho	SI	Eslovenia
AM	Armenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Francia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de Macedonia	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia	ML	Mali	TR	Turquía
BG	Bulgaria	HU	Hungría	MN	Mongolia	TT	Trinidad y Tabago
BJ	Benín	IE	Irlanda	MR	Mauritania	UA	Ucrania
BR	Brasil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarús	IS	Islandia	MX	México	US	Estados Unidos de América
CA	Canadá	IT	Italia	NE	Níger	UZ	Uzbekistán
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NL	Paises Bajos	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Noruega	YU	Yugoslavia
CH	Suiza	KG	Kirguistán	NZ	Nueva Zelanda	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular Democrática de Corea	PL	Polonia		
CM	Camerún	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CU	Cuba	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
CZ	República Checa	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DE	Alemania	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
DK	Dinamarca	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estonia						

TITULO

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL 2-[4-[4-(*m*-ETILSULFONAMIDO-FENIL)PIPERAZIN-1-IL]BUTIL]-1,3-DIOXOPERHIDROPIRROL[1,2-*c*]IMIDAZOL

5

OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol (1, EF-10 7412), compuesto de síntesis con interés terapéutico por su carácter antagonista del receptor 5-HT_{1A}.

Este nuevo procedimiento obvia las dificultades del método descrito previamente para su preparación ya que llega al producto deseado en una secuencia sintética de mayor simplicidad y con rendimientos superiores.

15

ANTECEDENTES

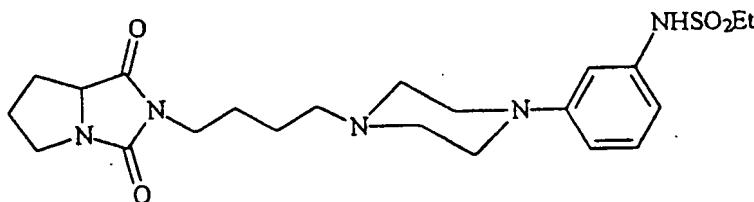
Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) constituyen un grupo de fármacos antidepresivos (W. F. Boyer y J. P. Feighner, *Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors*; J. P. Feighner y W. F. Boyer, Eds.; Wiley, 1991; pp 89-108), que ejercen su acción aumentando la transmisión serotoninérgica en el cerebro. Estos agentes tienen un periodo de latencia de tres a seis semanas (Y. Lecrubier, *New Pharmacological Approaches to the Therapy of Depressive Disorders. Int. Acad. Biomed. Drugs Res.*; J. Mendlewics et al., Eds.; Karger: Basel, 1993; Vol. 5, pp 83-91). Sin embargo, recientemente, se ha establecido la hipótesis de que la administración de un ISRS junto con un antagonista silencioso del receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} acortaría el periodo de latencia e incrementaría su eficacia terapéutica (F. Artigas, *Trends Pharmacol. Sci.* 1993, 14, 262; P. Blier y C. Montigny, *Trends Pharmacol. Sci.* 1994, 15, 220-226; L. Romero y F. Artigas, *J. Neurochem.* 1997, 68, 2593-2603). De hecho, se ha encontrado (F. Artigas, V. Pérez y E. Alvarez, *Arch. Gen. Psychiatry* 1994, 51, 248-251) que la administración de pindolol, un bloqueante β-adrenérgico con propiedades antagonistas 5-HT_{1A}, junto con un ISRS conduce a una rápida mejoría en pacientes con depresión. Por otro lado, en la actualidad se está desarrollando el potencial clínico de los antagonistas 5-HT_{1A} en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Así, en el cerebro de pacientes en los que se ha detectado dicha enfermedad, un antagonista 5-HT_{1A} podría prevenir los efectos hiperpolarizantes de la serotonina en una porción de neuronas piramidales que no hayan sido degeneradas, reavivando así la hipoactividad glutamatérgica (K. Rasmussen y V. P. Rocco, *Annual* 30 35

Reports in Medicinal Chemistry, J. A. Bristol, Ed.; Academic Press, 1995; Vol. 30, p. 1). Estas dos consideraciones junto con la escasez de estos agentes en el mercado hace que en los últimos años haya crecido enormemente el interés por los antagonistas 5-HT_{1A}.

5 DESCRIPCION

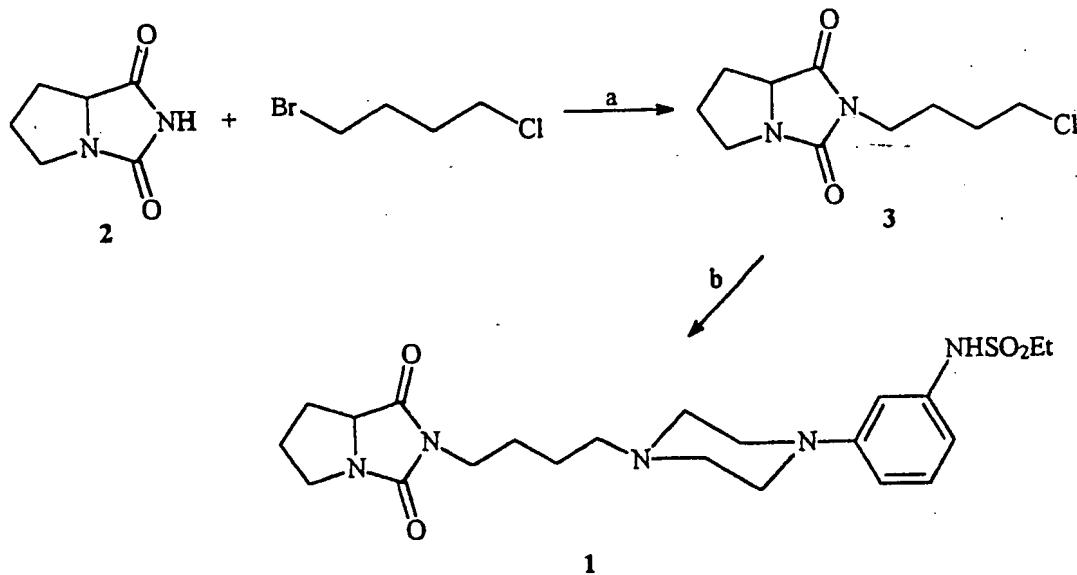
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL 2-[4-[4-(*m*-ETILSULFONAMIDO-FENIL)PIPERAZIN-1-IL]BUTIL]-1,3-DIOXOPERHIDROPIRROLA[1,2-*c*]IMIDAZOL

10 La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrololo[1,2-*c*]imidazol (1, EF-7412), compuesto de síntesis con interés terapéutico por su carácter antagonista del receptor 5-HT_{1A}.



1

20 Dicho compuesto se ha obtenido con anterioridad (M. L. López-Rodríguez *et al.*,
PCT/ES95/00094, Universidad Complutense de Madrid, Spain) según el método que se
recoge en el Esquema I.



Reactivos: (a) HNa, DMF; (b) Et₃N, 1-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazina (4).

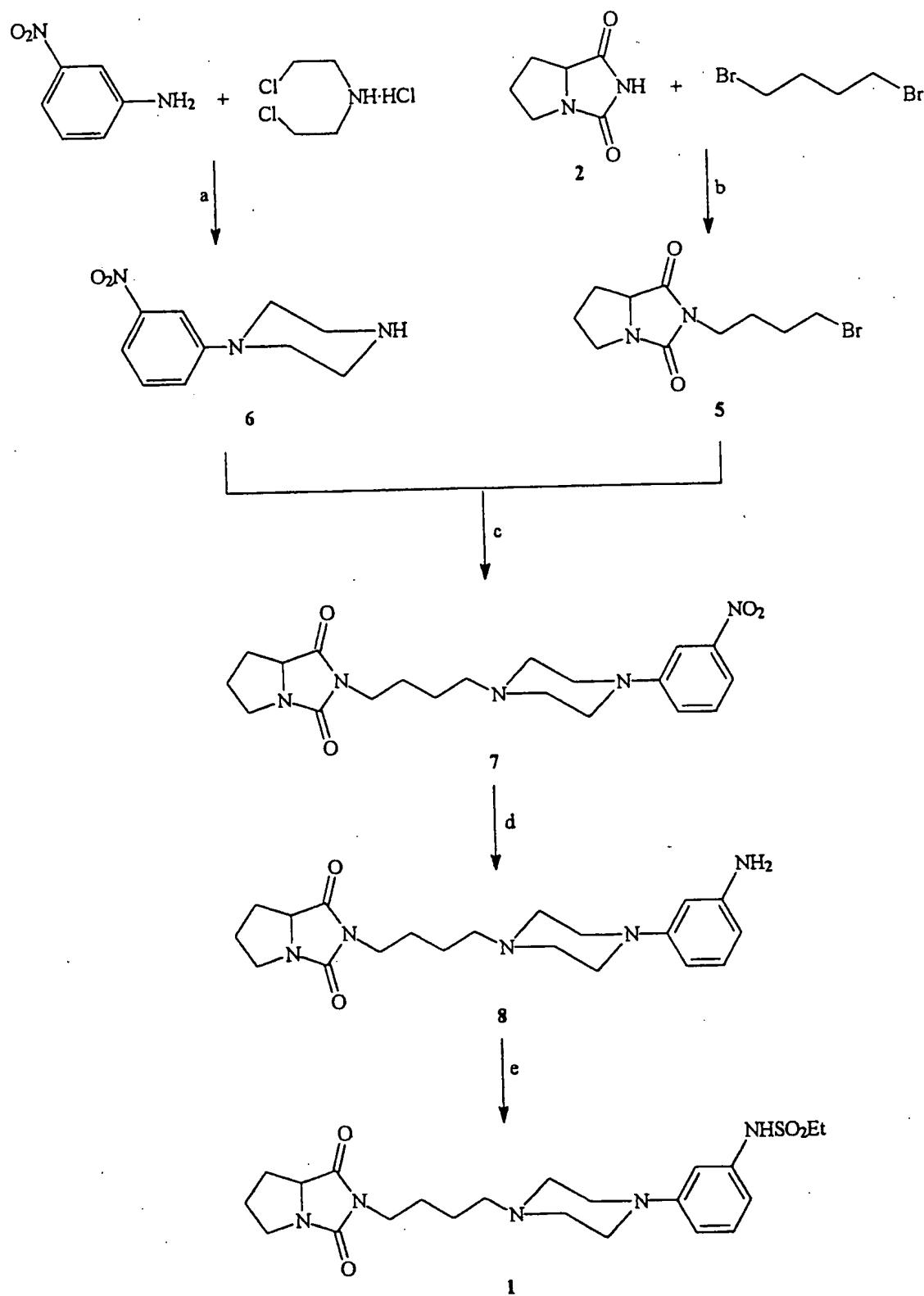
Esquema I

El método descrito consiste en la reacción del derivado halogenado 3, obtenido previamente a partir de la hidantoína 2 y del 1-bromo-4-clorobutano, con la 1-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazina 4 en presencia de trietilamina. La dificultad fundamental de este proceso estriba en la elaborada preparación de la piperazina 4 que se obtiene con un rendimiento de un 11%. Por otro lado, la reacción de la hidantoína 2 con el 1-bromo-4-clorobutano conduce a una mezcla inseparable del derivado halogenado 3 junto con el correspondiente derivado bromado, lo que implica una disminución del rendimiento en esta reacción.

30 El método objeto de la presente patente de invención (Esquema II) obvia estas dificultades obteniéndose el producto deseado con rendimientos superiores. Así, la reacción de la hidantoína 2 con el 1,4-dibromobutano en presencia de hidruro sódico y N,N-dimetilformamida anhidra conduce al derivado bromado 5 con un rendimiento del 70%. Por 35 tratamiento de 5 con la 1-(*m*-nitrofenil)piperazina 6 (Martin *et al.*, *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1052) en presencia de trietilamina o diisopropiletilamina como base y en acetonitrilo como disolvente, se obtiene el nitroderivado 7 con un rendimiento del 65%.

La reducción de 7 por hidrogenación catalítica con Pd(C) o por tratamiento con SnCl₂·2H₂O conduce al aminoderivado 8, con un rendimiento prácticamente cuantitativo, 40 cuya posterior reacción con cloruro de etilsulfonio en acetona anhidra y utilizando piridina o trietilamina como base, proporciona 1 con un rendimiento del 82%. Finalmente, se aísla el hidrocloruro del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol por tratamiento de una disolución de metanol de la base libre con una corriente de ácido clorhídrico gas.

4



Reactivos: (a) K_2CO_3 , diglyme/ Δ ; (b) HNa/DMF ; (c) Et_3N , acetonitrilo/ Δ ; (d) H_2 , $\text{Pd}(\text{C})/\text{MeOH}$; (e) EtSO_2Cl , piridina/acetona.

Esquema II

MODO DE REALIZACION DE LA INVENCION

A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención expuesto en la presente memoria, se detallan a continuación unos ejemplos prácticos de preparación de este compuesto.

EJEMPLO 110 *Síntesis de 2-(4-bromobutil)-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol 5*

A una suspensión de 14,0 g (0,1 mol) del 1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol 2 en 115 mL de N,N-dimetilformamida anhidra, se le añaden 4,0 g (0,1 mol) de hidruro sódico al 60%, y la mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se adiciona, gota a gota, una disolución de 43,1 g (0,2 mol) de 1,4-dibromobutano en 95 mL de N,N-dimetilformamida anhidra, y se calienta a 110 °C durante 2 horas (c.c.f.). El disolvente se elimina a presión reducida, y el sólido resultante se resuspende en agua (200 mL) y se extrae con cloruro de metileno (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El aceite obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 1:1) y posterior destilación, aislándose 19,3 g (70%) de 5; p.e. 77-78 °C/0,01 mm Hg.

Análisis calculado para C₁₀H₁₁BrN₂O₂:

25 C, 43,61; H, 5,45; N, 10,17

Encontrado: C, 43,50; H, 5,39; N, 10,21

EJEMPLO 230 *Síntesis de 2-[4-[4-(m-nitrofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol 7*

A una suspensión de 19,2 g (0,07 mol) del derivado halogenado 5, 24,2 g (0,12 mol) de la 1-(m-nitrofenil)piperazina 6 y 150 mL de acetonitrilo, se le añaden 16,0 mL (12,7 g, 0,12 mol) de trietilamina, y la mezcla de reacción se calienta a 60 °C con agitación durante 20-24 horas (c.c.f.). Tras enfriar, se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se diluye en agua y se extrae con cloruro de metileno (3 x 350 mL). A continuación, los extractos

orgánicos se secan sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de silice (acetato de etilo/etanol 9:1), proporcionando 18,3 g (65%) de 7. El aceite aislado se transforma en el hidrocloruro, que se cristaliza en metanol/éter etílico: p.f. 197-198 °C.

5

Análisis calculado para C₂₀H₂₇N₃O₄·HCl:

C, 54,85; H, 6,44; N, 15,99

Encontrado: C, 54,68; H, 6,17; N, 15,86

10

EJEMPLO 3

Síntesis de 2-[4-[4-(m-aminofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol 8

15

A una disolución de 18,3 g (0,045 mol) del nitroderivado 7 (como base libre) en 180 mL de metanol, se le adicionan 1,0 g de Pd(C) al 10% y la mezcla de reacción se hidrogena a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos con una presión inicial de hidrógeno de 35 p.s.i.. A continuación, el catalizador se filtra sobre celita y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose 15,5 g (93%) de 8 como un aceite que se transforma en el hidrocloruro y se cristaliza en metanol/éter etílico: p.f. 92-94 °C.

20

25

Análisis calculado para C₂₀H₂₉N₃O₂·3HCl:

C, 49,95; H, 6,71; N, 14,56

Encontrado: C, 50,03; H, 7,17; N, 14,18

EJEMPLO 4

Síntesis de 2-[4-[4-(m-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol 1

A una suspensión de 15,5 g (0,045 mol) de 8, 43 mL de acetona anhidra y 5,6 mL de piridina anhidra, a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se le añaden 4,5 mL (6,0 g, 0,045 mol) de cloruro de etilsulfonilo y se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se diluye en agua, los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo sólido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de silice (acetato de etilo/etanol 9:1), aislándose 17,1 g (82%) de 1 como

un sólido que se transforma en el hidrocloruro y se cristaliza en metanol/éter etílico: p.f.
187-190 °C.

Análisis calculado para C₂₂H₃₃N₃O₃S·2HCl·1/2H₂O:

5 C, 48,43; H, 6,65; N, 12,84

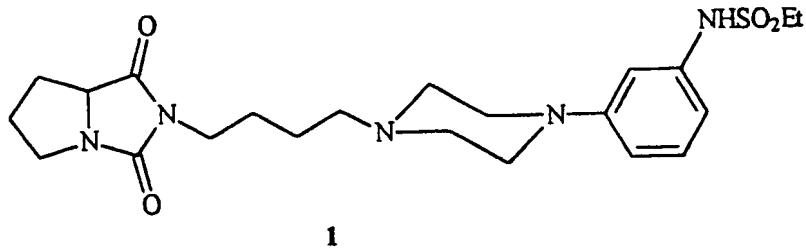
Encontrado: C, 48,56; H, 6,40; N, 12,65

Se da por sobreentendido que no afectan al objeto de la presente invención cuantos
detalles accesorios puedan presentarse y que no modifiquen su esencialidad.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 1, caracterizado por la reacción del derivado halogenado 2-(4-bromobutil)-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 5 y la 1-(*m*-nitrofenil)piperazina 6 para obtener el 2-[4-[4-(*m*-nitrofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 7. La reducción de éste conduce al 2-[4-[4-(*m*-aminofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 8, cuyo tratamiento con cloruro de etilsulfonilo proporciona el producto deseado como base libre, el cual se aísla por los métodos convencionales.

15



2. Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 1, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción entre la 1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 2 y el 1,4-dibromobutano, se lleva a cabo empleando hidruro sódico como base y en N,N-dimetilformamida como disolvente.

25

3. Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 1, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción entre el 2-(4-bromobutil)-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 5 y la 1-(*m*-nitrofenil)piperazina 6 se realiza utilizando trietilamina o diisopropiletilamina como base.

30

4. Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 1, según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque la reducción del 2-[4-[4-(*m*-nitrofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 7 para obtener el 2-[4-[4-(*m*-aminofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 8, se lleva a cabo por hidrogenación catalítica con Pd(C) o por reacción con SnCl₂·2H₂O.

5. Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 1, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción entre el 2-[4-[4-(*m*-aminofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 8 y el cloruro de etilsulfonilo en acetona anhidra, se realiza utilizando piridina o trietilamina como base.

6. Procedimiento para la obtención del 2-[4-[4-(*m*-etilsulfonamidofenil)piperazin-1-il]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 98/00250

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 : C07D 487/04 // (C07D 487/04, 209:00, 235:00)
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 : C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Journal Medicinal Chemistry, vol. 39, pp. 4439-4450, 1996. M.L. López-Rodríguez et al. "Synthesis and Structure-Activity Relations of a New Model of Arylpiperazines". page 4440, diagram 1, method C	1
Y	Journal Medicinal Chemistry, Vol. 32, pp. 1052-1056, 1989. G.E. Martín et al. "Activity of Aromatic Substituted Phenylpiperazines Lacking Affinity for Dopamine Binding Sites in a Preclinical Test of Antipsychotic Efficacy". diagram 1, table 1, compound 1q	1
A	WO 96/06846 A (UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID) 07 March 1996 (07.03.96), claims 1, 9, 13; page 9, compound 4q, page 2, method D.	1,6

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 November 1998 (16.11.98)

Date of mailing of the international search report

04 December 1998 (04.12.98)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 98/00250

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 96/06846 A	07.03.1996	ES 2082727 ES 2095811 AU 3079295	16.03.1996 16.02.1997 22.03.1996

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES 98/00250

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁶ C07D 487/04 // (C07D 487/04, 209:00, 235:00)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁶ C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
Y	Journal Medicinal Chemistry, vol. 39, pp. 4439-4450, 1996. M.L. López-Rodríguez et al. "Synthesis and Structure-Activity Relation ships of a New Model of Arylpiperazines". Pág. 4440, esquema 1, método C.	1
Y	Journal Medicinal Chemistry, Vol. 32, pp. 1052-1056, 1989. G.E. Martín et al. "Activity of Aromatic Substituted Phenylpiperazines Lacking Affinity for Dopamine Binding Sites in a Preclinical Test of Antipsychotic Efficacy". Esquema 1, tabla 1, compuesto 1q.	1
A	WO 96/06846 A (UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID) 07.03.1996, Reivindicaciones 1,9,13; pág. 9, compuesto 4q, pág. 2, método D.	1,6

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 16 Noviembre 1998 (16.11.98)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
4 DIC 1998 (04.12.98)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
nº de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado
Pilar Fernández Fernández

nº de teléfono + 34 91 349 53 52

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 98/00250

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 96/06846 A	07.03.1996	ES 2082727 ES 2095811 AU 3079295	16.03.1996 16.02.1997 22.03.1996